

Placentautvikling i normale og preeklampsiske svangerskap

- kan estimert placentavolum (EPV) predikere patologiske svangerskapsutfall?

Prosjektoppgave i grunnstudiet i medisin

Ida Kristine Pettersen

Medisinsk fakultet, Universitetet i Oslo

2013

Innhold

Forord.....	2
Abstract.....	3
Bakgrunn.....	4
Metode.....	4
Resultater litteratursøk.....	5
Rasjonalet for EPV-studien.....	9
Foreløpige resultater fra EPV-studien.....	12
Diskusjon.....	12
Konklusjon.....	15
Litteratur.....	16
Vedlegg.....	19

Forord

Denne oppgaven er min obligatoriske prosjektoppgave i grunnstudiet i medisin. Oppgaven har to hoveddeler. Først tar jeg for meg placentering i normale og preeklampiske svangerskap, og denne delen har form som en litteraturopssummering. Oppgavens siste del omhandler min deltakelse i, og resultatene av EPV (estimert placetavolum)-studien som er en klinisk forskningstudie utført ved Kvinneklinikken ved Oslo universitetssykehus, Ullevål, i samarbeid med Yale University i USA. Resultatene i min oppgave er basert på preliminnære data presentert i abstractet "Second trimester placental volume (EPV) screening is predictive of SGA and LGA at birth" (1) på møtet i International Federation of Placenta Associations (IFPA) på Geilo i 2011.

Min veileder på denne oppgaven er professor Annetine Staff, som også er leder av EPV-studien på Ullevål. Jeg vil benytte anledningen til å takke Staff for hennes grundige veiledning, litteraturforslag, samt gode og raske tilbakemeldinger og innspill. Gulim Lahmani har gjort en flott jobb med å lære meg opp i hvordan dataregistreringen skulle gjøres, og Katariina Laine har også kommet med nyttige tips og litteraturforslag underveis. Jeg har også hatt gleden av å treffe professor Harvey Kliman som leder EPV-studien ved Yale, da han var på besøk i Oslo i 2011.

Abstract

A key to optimize maternal and fetal health, is being able to identify pregnant women at risk of developing complications later in their pregnancies at an early stage, and to offer intensified follow-up and timed delivery. But in the absence of effective screening systems, this becomes a difficult task. Our aim in the study of estimated placenta volume (the EPV-study), was to test if a simple calculation of the placenta volume based on a two-dimensional routine ultrasound scan at second trimester of pregnancy could predict adverse pregnancy outcomes. This paper is based on my participation in this study, its results, as well as a non-systematic search on PubMed and my supervisor's extensive research experience in this field. I have also included an overview of normal and preeclamptic placentation, based on a literature review.

A central aspect of placentation in preeclamptic pregnancies includes a defect trophoblast invasion of the maternal spiral arteries, leading to compromised placental blood supply to the fetus. It is also well established that preeclampsia is associated with alterations in the lipid metabolism and the development of acute atherosclerosis. The preliminary results of the EPV-study are convincing. The women with EPV in the lower 10th centile at mid-gestation had a significant increased risk of giving birth to a small for gestational age (SGA) baby. EPV is thus a promising method in identifying women at risk of developing complications later in the pregnancy. The method is simple and feasible, and has the potential of becoming an important contribution to the ongoing efforts made to reduce the clinical consequence of pathological pregnancies, with reduced maternal and fetal mortality and morbidity as a result.

Bakgrunn

Per i dag mangler man gode screening-systemer for å kunne identifisere risikosvangerskap på et tidlig tidspunkt i graviditeten. Det man ønsker, er å identifisere kvinner med økt risiko for svangerskapskomplikasjoner som manglende fostertilvekst, intrauterin fosterdød og preeklampsi ved hjelp av enkel og god screening-metode for å kunne følge disse tettere opp. Slik vil man i første omgang ha mulighet til å kunne tilby optimalt forløsningstidspunkt, med mål om best mulig helse for mor og barn både på kort og lang sikt. I fremtiden kan man også tenke seg at slike screeningfunn vil kunne brukes til å utvikle både profylaktiske og intervensjoner for disse svangerskapskomplikasjonene.

I EPV-studien har vi, i samarbeid med Harvey Kliman ved Yale, testet hypotesen om at en rask og enkel to-dimensjonal måling av placentavolum under rutineultralysundersøkelse i andre trimester, kan predikere vanlige svangerskapskomplikasjoner som preeklampsi og tilveksthemning.

Metode

Oppgaven baserer seg på ikke-systematisk litteratursøk i PubMed, søk i McMaster PLUS/UpToDate, samt veileders utstrakte forskningserfaring innen fagfeltet. Aktuelle artikler er funnet frem til ved å bruke søkeordene “preeclampsia”, “SGA”, “FGR”, “prediction”, “volume”, “placenta”, “three dimensional”, “two dimensional”, “ultrasound”, og relevante artikler er i hovedsak plukket ut etter lesing av artiklenes abstract.

Denne oppgaven er videre basert på en litteraturgjennomgang av placentautvikling i normale og preeklampsiske svangerskap, samt på egen deltakelse i EPV-studien og foreløpige resultater herfra. Mitt bidrag til EPV-studien har vært å gjennomgå mellom 200-300 fødejournaler post partum ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Dette arbeidet har bestått i å hente ut relevant informasjon fra de inkluderte kvinnenenes legejournal, helsekort og partogram, for videre å legge disse dataene inn i et eget EPV-skjema.

Det presiseres at det i det følgende er preliminnære data fra IFPA-møtet på Geilo 2011 som presenteres.

Resultater litteratursøk

Placentas funksjoner

Placenta danner det fysiske bindeleddet mellom mor og foster. Dens hovedfunksjoner er å forhindre immunologisk betinget frastøting av fosteret, overføre næringsstoffer til fosterets sirkulasjon, frakte avfallsstoffer vekk fra fosterets sirkulasjon og å skille ut hormoner som opprettholder graviditeten (2).

Placentering i normale svangerskap

Placentadannelsen starter ved implantasjonen av fosteranlegget i endometriet. Etter hvert som blastocysten implanteres lenger inn i endometriet, vil cellene i trofoblasten, cytotrofoblastene, proliferere og fusjonere, og slik danne et dobbelt cellelag. Det ytre cellelaget blir da bestående av fullt differensierte syncytiotrofoblaster med evne til fagocytose av endometrie celler (3).

Etter hvert som implantasjonen avanserer, vil stadig proliferasjon av cytotrofoblastene gi flere syncytiotrofoblaster som vil omgi det meste av den implanterte blastocysten. I denne prosessen vil det samtidig dannes lakuner inne i endometriet. I tillegg vil syncytiotrofoblastene legge seg i kolonner og dermed danne trabekler. Lakunene vil etter hvert flyte sammen og slik danne det intervilløse rom i placenta, hvor det maternelle blodet sirkulerer. Den første utviklingen av villi inn i det som skal bli den ferdige placenta, er karakterisert ved at cytotrofoblaster invaderer trabeklene av syncytiotrofoblaster. Villiene vil etter hvert inneholde både mesodermale celler (sekundære villi) og blir senere også vaskularisert med føtale blodkar (tertiære villi). Sistnevnte er fra 20. svangerskapsuke essensielle for utveksling av næringsstoffer mellom mor og foster (3).

Placenta forankres i det underliggende decidua ved at strenger av ekstravilløse cytotrofoblaster trenger inn i decidua basalis og myometriet. Dette skjer i løpet av

svangerskapets første uker. Fra disse forankringspunktene invaderer dessuten cytotrofoblastene de maternelle spiralarteriene og det interstitielle vevet i decidua og myometriet. De invaderende cytotrofoblastene vil, i samarbeid med maternelle immunceller, remodellere de maternelle spiralkarene, slik at disse omdannes til lavmotstandskar (4). Denne remodelleringen medfører at arterieveggen blir mer tynnvegget, og at karveggen muskulære og elastiske vev erstattes med et fibrinmateriale (fibrinoid). Glatte muskelceller forsvinner slik at karene ikke lenger responderer på kontraktile sirkulerende stoffer i blodet. Remodelleringen medfører dermed at spiralarteriene dilateres, og de blir i tillegg mindre snodde. På denne måten økes blodtilførselen til det intervilløse rom i placenta. Sirkulasjonen av maternelt blod gjennom spiralarteriene til det intervilløse rom i placenta er etablert rundt uke 12 (5).

Den ferdige placenta består av 12-14 store lobuli, og ved fjerde svangerskapsmåned har placenta fått sin endelige form. Placenta er forbundet med fosteret via navlesnoen som inneholder aa. umbilicales og v. umbilicalis. Veksten av placenta fortsetter frem til termin, og den har da en gjennomsnittsvekt på ca. 500 gram (4).

Preeklampsi og placentautvikling i preeklampstiske svangerskap

Preeklampsi er en svangerskapskomplikasjon som forekommer i 3,5% av alle svangerskap i Norge (6). Preeklampsi er definert som et syndrom karakterisert av nylig oppstått hypertensjon og proteinuri etter 20. svangerskapsuke hos en tidligere normotensiv kvinne (7). I tillegg til de maternelle manifestasjonene av preeklampsi, kan tilstanden også føre til alvorlige konsekvenser for fosteret på grunn av sviktende placentafunksjon. De viktigste fosterkomplikasjonene av preeklampsi er prematur fødsel, føtal vekstrestriksjon (FGR), hypoksisk-nevrologisk skade og fosterdød (1%-2%) (8).

I tillegg til at det finnes kjente maternelle risikofaktorer som for eksempel overvekt og diabetes (8), er utviklingen av preeklampsi tett knyttet opp til placenteringen. Den patofysiologiske mekanismen bak preeklampsiutvikling er ikke fullstendig kartlagt, men hovedhypotesen i dag er at det er en defekt ekstravilløs cytotrofoblastinvasjon av

spiralarteriene som ligger til grunn for den såkalt „placenta formen“ av preeklampsi-tilstanden (9). Spiralarteriene er endearterier av den uteroplacentære sirkulasjonen som går gjennom uterinveggen myometrium og decidua, og 30-60 slike spiralkar ligger i decidua basalis og forsyner det intervilløse rom i placenta med næring og gasser. Funksjonelle spiralarterier er dermed essensielle for placentas funksjon. Man mener at defekten som gir grunnlag for preeklampsiutvikling består i at den endovaskulære del av trofoblastinvasjonen bare når den deciduale delen av spiralarteriene, og i mindre grad de delene av spiralarteriene som ligger i myometriet (9).

Resultatet blir at spiralarteriene ikke modelleres adekvat av cytotrofoblastene, og forblir trange høymotstandskar. Man trodde lenge at dette medførte en redusert blodstrøm til det intervilløse rom, med placentalt hypoperfusjon til følge (7). I senere studier har imidlertid Burton et al (10) vist at det er liten grunn til å tro at placenta er kronisk hypoksisk i preeklampsiske svangerskap, men at preeklampsi heller er karakterisert av en irregulær placentær blodforsyning med vekslende hypoperfusjon og reperfusjon til følge. Sammenhengen mellom defekt remodelering av spiralarteriene og preeklampsi ble første gang identifisert av Brosens et al (11) i 1972.

Den bakenforliggende årsaken til den defekte cytotrofoblastinvasjonen av spiralarteriene er ikke klarlagt, men trolig er det en underliggende immunologisk årsak, med et inadekvat samspill mellom maternelle immunceller og invaderende føtale trofoblastceller. Denne immunologiske bakenforliggende faktoren omtales som det første trinnet i en tre-trinns utviklingsmodell for preeklampsi som beskrives av Redman et. al (12).

I tillegg til slik defekt trofoplastdifferensiering vil enhver hypoperfusjon av placenta, immunologiske faktorer, økt følsomhet for angiotensin 2, genetiske faktorer, systemisk endoteldysfunksjon og inflammasjon kunne bidra utviklingen av det maternell syndromet preeklampsi (13). Den ufullstendige remodeleringen av spiralarteriene fører til trangere og mer snodde spiralarterier, med et økt oksidativt stress i placenta. Dette vil medføre en dysfunksjonell placenta som produserer og frisetter faktorer

(cytokiner og angiogenetiske faktorer) til den maternelle sirkulasjonen, som i sin tur vil medføre en systemisk inflammasjon og aktivert maternelt endotel. Det endelige resultatet er en omfattende systemisk inflammatorisk respons og endotelial dysfunksjon hos mor, med utvikling av hypertensjon og proteinuri til følge (14) (15).

Defekt remodellering av maternelle spiralarterier er imidlertid også sett ved tilfeller av tilveksthemming hos fosteret (fetal growth restriction, FGR), uten samtidig preeklampsiutvikling (14). Det er likevel velkjent at preeklampsi er assosiert med tilveksthemming i en stor andel av tilfellene, og at begge tilstandene henger sammen med placentasvikt.

Det har i tillegg lenge vært kjent at preeklampsi er assosiert med både systemiske og lokale forstyrrelser i lipidomsetningen. De lokale lipidforandringene i spiralarteriene kalles for akutt aterosose fordi de ligner tidlige stadier av atherosklerose, og fordi de utvikler seg over relativt kort tid (i løpet av svangerskapet) (14). Man har kunnet påvise akutt aterosose i både deciduale og myometriale deler av spiralarteriene i preeklampstiske svangerskap, men de typiske aterososeforandringene sees likevel overveiende i den deciduale delen av spiralarteriene som har hatt defekt trofoblastmodulering i myometriet (16). Det vil si at fettavleiringene oftest ses nedstrøms (fra mor til placenta) for remodelleringsproblemet.

Årsaksmekanismen bak utviklingen av akutt aterosose er ikke fullstendig kartlagt, men man tror at både den defekte arteriemoduleringen som sådan, og den forstyrrede lipidomsetningen og inflammasjonen som er karakteristisk for preeklampstiske svangerskap, kan gi opphav til forandringene (14). Akutt aterosose opptrer imidlertid ikke i alle preeklampstiske svangerskap, og er også av og til til stede i svangerskap uten preeklampsi (14).

Akutt aterosose medfører en forsnævret lumen i spiralarteriene, og selv om man ikke kjenner alle kliniske konsekvenser av aterososen synes det klart at den vil gi en økt risiko for trombose. Dette gir i sin tur en manglende blodforsyning til placentakotyledoner som sirkuleres av dette spiralkaret, og slik forverres placentafunksjonen og man får et ytterligere økt oksidativt stress. Dermed økes også frisettingen av endotelskadelige faktorer til morens sirkulasjon, og av dette ser man at akutt aterosose vil kunne bidra til at klinisk manifest preeklampsi utvikles (14).

Det er likevel divergerende funn i studier som tar for seg problemstillingen om hvorvidt akutt aterosose er assosiert med dårligere klinisk utcome for mor og barn eller ikke. Dette skyldes sannsynligvis små studiepopulasjoner, samt manglende tilgang på vevsmateriale for å diagnostisere akutt aterosose (17). En nylig publisert studie antyder likevel at akutt aterosose er assosiert med mer alvorlige former for preeklampsi (18).

Rasjonalet for EPV-studien

For å kunne intervenere på riktig tidspunkt med tanke på å redusere mortalitet og morbiditet for både mor og barn, er det essensielt å i størst mulig grad kunne identifisere risikosvangerskap på et tidlig tidspunkt. Blant annet fordi de kjente risikofaktorene for utvikling av preeklampsi er så mangfoldige, har dette frem til nå vært vanskelig, og i sin metaanalyse fra 2009, fant Cnossen et al at ingen av de da tilgjengelige testene for prediksjon av preeklampsi hadde sensitivitet og spesifisitet over 0,9. (19).

De gjennomgåtte screeningtestene i ovennevnte review inkluderte både en rekke biokjemiske markører som alfa-1-føtøprotein (AFP) og fibronectin, ulike metoder for måling av blodstrømmen i a. uterina ved ultralyd Doppler samt kliniske parametere som BMI, blodtrykk og middelarterietrykk. Fra andre studier vet man også at heller ikke måling av sirkulerende angiogenetiske faktorer har høy nok sensitivitet og spesifisitet til å egne seg som et screeningverktøy i en lavrisikobefolkning av gravide (20). Det finnes dermed per i dag ingen screeningtester i klinisk bruk som på et tidlig tidspunkt i svangerskapet kan identifisere de kvinnene som vil utvikle preeklampsi.

Det finnes i midlertid studier som har vist at lavt placentavolum kan predikere ulike patologiske svangerskapsutfall som preeklampsi, føtal vekstrestriksjon (fetal growth restriction, FGR), svangerskapsindusert hypertensjon og tidlig avstøtning av placenta (14), (21), (22). Fra tidligere vet vi også at preeklampsi er en viktig risikofaktor for FGR (8). Når det gjelder lav tilvekst hos fosteret, er det nyttig med en begrepsavklaring. Føtal vekstrestriksjon (FGR) er definert ved at fosteret ikke når sitt genetiske vekstpotensiale ved enhver gitt gestasjonsalder (23). Årsaksmekanismene bak FGR er komplekse, og bare delvis kjent, men både vasoaktive substanser, inflammasjonsmediatorer, hormoner og vekstfaktorer kan være involvert i den bakenforliggende prosessen (24). FGR diagnostiseres ideelt sett ved at man ved gjentatte ultralydundersøkelser gjennom svangerskapet finner at fosteret ikke følger sin vekstkurve. Slike gjentatte målinger vil imidlertid ofte ikke foreligge, og man kan da bruke small for gestational age (SGA) som et substitusjonsmål på FGR. SGA er som regel definert som en vekt under 10-persentilen for den aktuelle gestasjonsalderen. Her er det viktig å være oppmerksom på at 10% av normalstore barn vil ligge under 10-persentilen for sin gestasjonsalder som følge av genetisk normalvariasjon. Det er med andre ord ikke alle SGA-barn som er FGR-barn (ikke har nådd sitt vekstpotensiale) (25).

Enkelte studier med 3D-ultralyd har vist at placentas volum er signifikant lavere i svangerskap der det utvikles preeklampsi (26), og at det er en relasjon mellom lavt placentavolum og lite barn for gestasjonsalderen (SGA) (27). Her er resultatetene fra ulike studier noe motstridende, og Odibo et. al. (28) fant i sin studie at placentavolum ikke var signifikant forskjellig i svangerskap med henholdsvis normale og patologiske utfall. Dessuten er teknologien som brukes ved tredimensjonal ultralyd fremdeles dyr, og ikke allment tilgjengelig i den rutinemessige svangerskapsomsorgen i de fleste land.

Det finnes få studier på todimensjonal ultralydestimering av placentavolum. Vår samarbeidspartner i EPV-studien, Harvey Kliman, foreslo at man ved å bruke konvensjonell todimensjonal ultralydscreening kan estimere placentavolum, og

dermed placentavekt direkte, og har vist at det er en signifikant sammenheng mellom estimert placentavolum (EPV) og faktisk placentavekt før forløsningstidspunkt (29). Man har ikke samme data tilgjengelig for EPV og reell placentavekt målt tidligere i svangerskapet. Fra tidligere vet man allerede at en unormal lav placentavekt er assosiert med perinatale komplikasjoner, slik som intrauterin veksthemming (29). Denne sammenhengen har man sett ved at man oftere finner små placentaer ved kompliserte svangerskap som resulterer i små barn (SGA) enn ved ukompliserte, normotensive svangerskap der barnet fødes normalvektig. Dette gjelder også etter å ha korrigert for antall svangerskapsuker (22).

EPV-studiens mål var å vise at denne nye og enklere metoden for å estimere placentavolum ved todimensjonal rutineultralyd kan gjøre det lettere å identifisere risikosvangerskap, med økt risiko for preeklampsi og tilveksthemming hos fosteret. Kvinner med økt risiko for slike komplikasjoner kan få tettere oppfølging i en spesialistpoliklinikk og fosterets utvikling og tilvekst kan kontrolleres slik at forløsning kan planlegges til et optimalt tidspunkt. I fremtiden kan muligens andre intervensjonsforsøk prøves på risikosvangerskap. Dette feltet er egnet for videre forskning, og i det pågående prosjektet „A proof of principle, double-blind, randomised placebo-controlled, multicentre trial of pravastatin to ameliorate early onset pre-eclampsia” ved University of Birmingham, undersøkes det for eksempel nå om statiner kan ha en effekt ved tidlig innsettende preeklampsi (30).

Det er dermed grunnlag for å teste om EPV vil kunne brukes til å identifisere gravide med lav (og høy) placentavekt og som dermed har økt risiko for utvikling av svangerskapskomplikasjoner. I EPV-studien har man sett på om EPV målt ved todimensjonal ultralyd ved svangerskapsuke 17 til 22+6 kan predikere henholdsvis små barn (SGA) og store barn (LGA) ved fødsel (1). Barnets (lave) fødselsvekt vil dermed igjen indikere at svangerskapet har vært komplisert og har hatt et patologisk utfall.

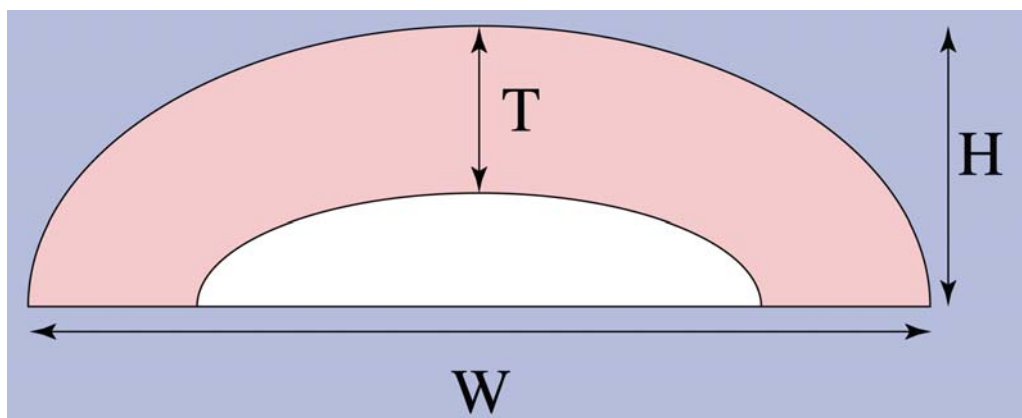
Foreløpige resultater fra EPV-studien

De foreløpige resultatene fra EPV-studien baserer seg på dataene fra 500 av de totalt 1000 pasientene som er inkludert i studien. Resultatene for alle 1000 pasienter vil komme etter at arbeidet med gjennomgang av alle fødejournaler post partum er avsluttet. De foreløpige resultatene viser at kvinnene som befant seg i den laveste 10-persentilen for EPV hadde en signifikant økt risiko for å få et lite barn ved fødsel (SGA), sammenlignet med kvinnene med placentavolum over den laveste 10-persentilen (1). Malformasjoner og genetiske sykdommer som årsak til SGA var ekskludert. Likeledes hadde kvinnene med placentavolum i den øverste 10-persentilen for EPV en signifikant økt risiko for å få et stort barn ved fødsel (LGA) sammenlignet med kvinnene som hadde en placentavolum under denne persentilen (1).

Diskusjon

Som beskrevet i resultatene ovenfor, er det altså klart at EPV og barnets vektpercentil ved fødsel signifikant korrelerer i øvre og nedre 10 %-persentil for EPV (1). Man vil i midlertid kunne peke på flere mulige feilkilder og potensielle problemer knyttet til EPV som et diagnostisk verktøy på ulike nivåer.

For det første vil ultralyd som diagnostisk metode i seg selv være forbundet med flere mulige problemer, i hovedsak knyttet til enten kvaliteten på utstyret, dets tekniske begrensninger, eller undersøkerens kompetanse. Azpura et. al. (29) beskriver i sin artikkel at de i forbindelse med sin studie i hovedsak opplevde tekniske problemer knyttet til dårlig visualisering av placenta ved enten store placentaer eller overvektige pasienter. Konsekvensen av en mangelfull fremstilling av placenta på ultralyd vil i sin tur åpenbart kunne påvirke volumestimeringens grad av nøyaktighet da parameterene i formelen som benyttes i kalkuleringen av EPV dermed ikke vil stemme (se figur under) (29).



Formel for EPV: $V = (\pi T/6) * [4H(W-T) + W(W-4T) + 4T^2]$,
 hvor V er volum, W er maksimal bredde, H er maksimal høyde og
 T er tykkelse ved maksimal høyde (29).

Forfatterne understreker i midlertid at i alle tilfellene med mangelfull fremstilling av placenta ved ultralyd i deres studie var gestasjonsalderen over 36 uker, og at man så en forbedret bildekvalitet ved ultralydundersøkelser tidligere i svangerskapet (29). Da sistnevnte er det aktuelle ved bruk av EPV i klinisk praksis, vil dette problemet trolig ikke være av stor betydning dersom EPV utføres i andre trimester.

Videre kan man tenke seg at det vil kunne oppstå problemer knyttet til formelen som legges til grunn ved kalkulering av EPV (se figuren over). Denne er primært basert på tilnærmet sirkulært formede placentaer, og dermed vil det kunne gi en feilaktig eller usikker estimering av placentavolum om den aktuelle placenta har en annen form. Dette peker også Azpura et al. (29) på i sin artikkel, og foreslår at denne potensielle feilkilden imøtegås ved at operatøren undersøker placenta grundigere i de tilfellene der EPV enten er tydelig større eller mindre enn forventet i forhold til gestasjonsalderen.

Oppsummert er i midlertid assosiasjonen mellom EPV og SGA/LGA tydelig, og selv om det som beskrevet over vil være mulige problemer knyttet til volumestimatets nøyaktighet, er likevel ultralyd en utbredt og godt dokumentert undersøkelsesmetode. Formelen som ligger til grunn for beregningen av EPV er i tillegg enkel, og bør være egnet til bruk i klinisk praksis.

Dersom de ovennevnte resultatene i vår EPV-studie skulle bekreftes etter at resultatene for alle de inkluderte kvinnene er klare, vil EPV-metodikken kunne bidra til at man får en lett tilgjengelig og enkel metode til å identifisere kvinner med økt risiko for svangerskapskomplikasjoner på et tidlig tidspunkt. Da man allerede gjennomfører rutineultral lyd i uke 18-20 i Norge, vil dessuten merkostnaden ved å utføre denne screeningen være svært begrenset. Imidlertid er det viktig at metodikken er presis nok, slik at den ikke identifiserer for mange kvinner som unødig må følges opp (falske positive), eller for mange risikokvinner som overses (falske negative).

Et annet spørsmål for videre forskning, er om EPV-metoden kan brukes og er nyttig allerede ved første trimester-screening. Denne gjennomføres i uke 11-14, som er vanlig undersøkelsestid i mange land, og det er primært nakkefold og trisomiscreening som da foretas. Videre vil det også kunne være aktuelt å undersøke om manglende økning i EPV mellom to gestasjonsaldre kanskje er bedre screening for placentasvikt og manglende fostertilvekst, enn en enkelt EPV-måling i svangerskapet.

Vi har i vår EPV-studie ikke vurdert EPV i andre trimester opp mot fosterets tilveksthemming (FGR), men brukt SGA (og svangerskapskomplikasjoner som preeklampsi) som surrogatmål for fostervekst. Her er det viktig å være klar over at en andel SGA-barn kun er små som følge av normal variasjon i genetikk, og ikke på grunn av vekstrestriksjon. I tillegg var det få ikke-vestlige innvandrerkvinner med i vårt EPV-materiale, og disse vil normalt kunne føde noe mindre barn enn etnisk norske eller vestlige kvinner. Vi har imidlertid ekskludert andre årsaker til SGA i vår studie, slik som genetiske sykdommer eller misdannelser hos fosteret som kan gi lav fødselsvekt.

Konklusjon

For å kunne intervenere på riktig tidspunkt i risikosvangerskap, vil det være essensielt å ha mulighet til å identifisere gravide med risikosvangerskap på et tidlig tidspunkt. Per i dag har man ikke hatt noen gode screeningmetoder for dette. Alle tester som frem til i dag har vært tilgjengelige, har for lav sensitivitet og spesifisitet til å egne seg som et allment screeningverktøy. Ved EPV-studien har man i midlertid vist at man ved en enkel metode kan estimere placentas volum ved rutineultralyd, og videre at dette kan predikere barn med henholdsvis lav og høy fødselsvekt. Når vi vet at intrauterin vekstrestriksjon er en av de viktigste fosterkomplikasjonene ved blant annet preeklampsi, ser man at denne metoden vil kunne fange opp mange av kvinnene som har økt risiko for svangerskapskomplikasjoner.

En av de viktigste styrkene til EPV er dessuten at metoden er enkel og rask, og at undersøkelsen kan gjøres som ledd i dagens rutineultralyd. Merkostnadene er dermed svært begrensede, og man vil nå ut til nær 100 % av de gravide i Norge (31). Man kan dessuten tenke seg at ved å kombinere EPV, ulike biomarkører og kliniske parametere som BMI, vil man kunne oppnå bedre prediktiv screeningverdi. Dette vil være et område for videre forskning, og det er fremdeles mye arbeid som gjenstår før man på en effektiv måte kan diagnostisere, behandle og redusere konsekvensene av patologiske svangerskap. De foreløpige resultatene av EPV-studien viser i midlertid at EPV kan bli et nyttig diagnostisk verktøy i dette arbeidet, og dermed et viktig bidrag på veien mot det overordnede målet som vil være å redusere maternell og føtal mortalitet og morbiditet på kort og lang sikt.

Litteratur

1. Staff AC, Laine K, Lahmani G. et. al. Second Trimester Estimated Placental Volume (EPV) Screening is Predictive of SGA and LGA at Birth. Preliminary Abstract from IFPA-conference 2011.
2. Rampersad R, Cervar-Zivkovic M, Nelson M, Development and Anatomy of the Human Placenta. I: Kay HH, Nelson M, Wang Y. The Placenta. From Development to Disease. 1. Utgave. Wiley-Blackwell, 2011:19.
3. Rampersad R, Cervar-Zivkovic M, Nelson M, Development and Anatomy of the Human Placenta. I: Kay HH, Nelson M, Wang Y. The Placenta. From Development to Disease. 1. Utgave. Wiley-Blackwell, 2011:20-25.
4. Blaas HGK, Maltau JM, Individets utvikling i tidlig svangerskap og utviklingsavvik i kvinnelige genitalia. I: Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim B. Obstetrikk og gynekologi. 1. utgave. Oslo. Gyldendal Norsk Forlag, 2004:80.
5. Schaaps JP, Tsatsaris V, Goffin F, Brichant JF, Delbecq K, Tebache M, et al. Shunting the intervillous space: new concepts in human uteroplacental vascularization. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 192(1): 323-32.
6. Klungsoyr K, Morken NH, Irgens L et al. Secular trends in the epidemiology of re-eclampsia throughout 40 years in Norway: prevalence, risk factors and perinatal survival. Pediatric and perinatal epidemiology 2012.
7. August P, Sibai B. Clinical features, diagnosis, and long-term prognosis of preeclampsia. UpToDate. 2011. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-long-term-prognosis-of-preeclampsia?view=print>. 18.12.2011.
8. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005; 365:785-799.
9. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 669-674
10. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uroplacental blood flow during human pregnancy. Placenta 2009; 30:473-482)
11. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. Obstet Gynecol Annu 1972;1:177-191

12. Redman CW, Sargent IL. Immunology of Pre-Eclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology* 2010; 63(6):534-4.
13. Karumanchi SA, Lim K, August P. Pathogenesis of preeclampsia. UpToDate, 2012. <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-preeclampsia?view=print>. 07.05.2012.
14. Staff AC, Dechend R, Pinjenborg R. Learning From the Placenta: Acute arteriosclerosis and Vascular Remodeling in Preeclampsia – Novel Aspects for Atherosclerosis and Future Cardiovascular Health. *Hypertension* 2010; 56:1026-1034.
15. Lyall F, The Placenta in Preeclampsia. I: Kay HH, Nelson M, Wang Y. The Placenta. From Development to Disease. 1. Utgave. Wiley-Blackwell, 2011:246-249
16. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: Facts and controversies. *Placenta* 2006;27:939-958.
17. Staff AC, Dechend R, Redman CWG. Review: Preeclampsia, acute arteriosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: Two new hypotheses. *Placenta* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2012.11.022>.
18. Stevens DU, Al-Nasiry S, Bulten J, Spaanderman ME. Decidual vasculopathy and adverse perinatal outcome in preeclamptic pregnancy. *Placenta* 2012; 33(8):630-633.
19. Cnossen JS, Ter Riet G, Mol BW et al. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2009; 88: 758-765.
20. Rosseland NL. Kan sirkulerende angiogenetiske faktorer predikere preeklampsi? Prosjektoppgave i grunnstudiet i medisin 2011
21. Schuchter K, Metzenbauer M, Hafner E et al. Uterine artery Doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:590-592.
22. Derwig IE, Akolekar R, Zelaya FO et al. Association of placental volume measured by MRI and birth weight percentile. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2011; 34:1125-1130.
23. Cetin I, Foidart JM, Miorozzo M et al. Fetal growth restriction: A workshop report. *Placenta* 2004; 25:753-757.
24. Marsal K. Intrauterine growth restriction. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2002; 14:127-135.

25. Mandy GT. Small for gestational age infant. UpToDate, 2013.
<http://www.uptodate.com/contents/small-for-gestational-age-infant?view=print>.
13.02.2013.
26. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2008; 138: 147-151)
27. Hafner, E, Metzenbauer D, Höfinger D et al. Placental Growth from the First to the Second Trimester of Pregnancy in SGA-foetuses and Pre-eclamptic Pregnancies compared to Normal Foetuses. Placenta 2003; 24:36-342
28. Odibo Ao, Goetzinger KR, Huster KM et al. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. Placenta 2011; 32:230-234
29. Azpurua H, Funai, EF, Coraluzzi et al. Determination of Placental Weight Using Two-dimensional Sonography and Volumetric Mathematic Modeling. American Journal of Perinatology 2010; 27:151-156
30. Williams D et al. A proof of principle, double-blind, randomised placebo-controlled, multicentre trial of pravastatin to ameliorate early onset pre-eclampsia. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN23410175>. 14.02.2013.
31. Sosial- og helsedirektoratet. Retningslinjer for svangerskapsomsorgen. 2005.

SECOND TRIMESTER ESTIMATED PLACENTAL VOLUME (EPV) SCREENING IS PREDICTIVE OF SGA AND LGA AT BIRTH

Anne Cathrine Staff, Katariina Laine, Gulim Lahmami, Jaana Gustafsson, Hanne Surbehan, Mark Lewis Barbero, Harvey J. Kliman

OBJECTIVES: We hypothesized that estimated placental volume (EPV) measurement based on 2-dimensional ultrasound (Azpurua et al) at gestational weeks 17+0 to 21+6 could predict small for gestational age (SGA) and large for gestational age (LGA) babies at birth.

METHODS: An unselected population of 1,000 pregnant women attending routine ultrasound screening by midwives at Oslo University Hospital at 17+0 to 21+6 weeks were recruited to the study between September 2009 and February 2011. This national screening is performed on 99% of pregnant women in Norway. Placentas were imaged at maximal width so that width, height and thickness measurements could be recorded. Image quality and measurement accuracy were routinely confirmed by two study investigators (KL, GL), while problematic images were evaluated by the senior investigators (ACS, HJK). After delivery, all medical charts were retrospectively reviewed and EPV was calculated. Birth weight percentiles were compared to the EPV.

RESULTS: By March 2011, 495 of the 1000 registered pregnancies delivered and were retrospectively evaluated. Exams were performed at a mean of 18.84 ± 0.78 weeks with a resultant mean EPV of 230 ± 86 cc. Women with the placentas in the lowest 10th percentile of EPV had a 2.5 increased odds of producing an SGA infant compared to those above the 10th percentile (10/49 vs 42/446, $p = 0.0257$; sens 0.19, spec 0.91, OR 2.47 (95% CI: 1.15-5.29)), while women above the 90th percentile of EPV had a 2.7 increased odds of producing an LGA infant compared to those \leq 90th percentile (9/49 vs 34/446, $p = 0.018$; sens 0.21, spec 0.91, OR 2.73 (95% CI: 1.22-6.09)).

CONCLUSION: This simple and rapid placenta volume evaluation is feasible in the daily routine of ultrasound screening by midwives even in low-risk pregnancies. Identifying a small or large EPV before mid-pregnancy will assist in selecting at-risk pregnancies for closer surveillance.